

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 novembre 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/82887 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 7/48**

(74) Mandataire : **GALUP, Cédric**; L'Oréal/D.P.I., 6, rue
Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/01316

(81) États désignés (*national*) : BR, CA, JP, US.

(22) Date de dépôt international : 27 avril 2001 (27.04.2001)

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

00/05521 28 avril 2000 (28.04.2000) FR

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : **CALS-GRI-
ERSON, Marie-Madeleine** [FR/FR]; 5, chemin de l'Er-
mitage, F-92190 Meudon (FR).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: PLANT EXTRACT OF THE SPECIES <I>VITIS VINIFERA</I> AS NO-SYNTHASE INHIBITOR AND USES

(54) Titre : EXTRAIT DE VÉGÉTAL DE L'ESPECE *VITIS VINIFERA* COMME INHIBITEUR DE NO-SYNTHASE ET UTILI-
SATIONS

(57) Abstract: The invention concerns the use of an efficient amount of at least an extract of a plant of the species *Vitis vinifera* in a
physiologically acceptable medium, in a composition or for preparing a composition, the extract or the composition being designed
to inhibit NO-synthase.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de
l'espèce *Vitis vinifera* dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition,
l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber la NO-synthase.



WO 01/82887 A1

Extrait de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* comme inhibiteur de NO-synthase et utilisations

La présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber la NO-synthase.

Le terme NO-synthase recouvre une famille d'enzymes qui assurent la catalyse enzymatique de la L-arginine en citrulline, catalyse au cours de laquelle est produit un médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou NO.

Les NO-synthases existent sous trois formes, deux formes constitutives, nomenclature regroupant la NO-synthase neuronale (ou NOS 1) et la NO-synthase endothéliale (ou NOS 3), et la forme inducible (ou NOS 2) (Medecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845).

On comprend par ailleurs dans le texte que sans indication contraire le terme NO-synthase recouvre l'ensemble des isoformes de l'enzyme.

Ainsi, selon l'invention on entend par inhibiteurs de NO-synthase, tout produit qui in fine conduit, nonobstant l'isoforme de NO-synthase, à la diminution de la concentration de NO. On peut citer à titre d'exemple les produits qui diminuent la quantité de NO-synthase active, qui bloquent l'activité enzymatique de la NO-synthase ou son induction ou qui inhibent l'activité du NO produit.

Le monoxyde d'azote possède de par sa structure un électron supplémentaire le rendant extrêmement réactif chimiquement. Il est notoire que de tels composés sont nocifs et l'on cherche à limiter au mieux leur production. C'est ainsi que dans le cas du monoxyde d'azote les inhibiteurs de NO-synthase ont été largement étudiés.

Le NO est une molécule signal multifonctionnelle active dans une grande variété de systèmes et de tissus du corps. Outre ses effets dommageables pour les cellules liés à son hyperréactivité due à sa structure comprenant un électron supplémentaire, elle est reconnue entre autre comme intervenant particulièrement dans le système cardiovasculaire (régulateur de la pression sanguine avec effet vasodilatateur, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire avec

effet anticoagulant), dans le système nerveux (mémoire, modulation de la libération des neurotransmetteurs), dans le système immunologique (modulation des défenses immunitaires, inflammation, implication dans les pathologies auto-immunes).

Il est maintenant bien admis que le NO joue un rôle prépondérant dans la peau. Le NO peut être synthétisé par toutes les variétés de cellules constituant la peau et à ce titre il intervient dans de multiples et complexes processus de régulation tels que la régulation de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire, de la vasodilatation, de la mélanogenèse, de la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Son implication dans la différenciation et la prolifération cellulaire (effet stimulateur), particulièrement des kératinocytes, l'associe aussi bien à la croissance de l'épiderme et à la cicatrisation qu'aux désordres hyperprolifératifs (psoriasis).

Du fait de son hyperréactivité électronique pouvant entraîner une dégradation voire une destruction des cellules, le NO est impliqué dans les processus apoptotiques et dans le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque de la peau.

Il intervient dans les processus immunologiques et inflammatoires cutanés. Il est en effet communément admis que le NO joue un rôle dans les réactions d'hypersensibilité de contact, dans les manifestations allergiques cutanées, dans la réponse immunitaire de la peau. De même, outre son rôle proinflammatoire direct, il est le médiateur entre les neuropeptides comme la substance P et/ou le peptide associé au gène de la calcitonine (calcitonin gene related peptide ou CGRP) dans les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, d'où son implication dans les phénomènes de peau dite sensible.

L'implication du NO dans la vasodilatation fait qu'il est associé aux érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets, aux éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes, à la rosacée.

Le NO est reconnu comme intermédiaire dans la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violets de type B (UVB). Il serait aussi un des facteurs intervenant dans les désordres de type hypermélanose.

Le NO semble également impliqué dans le contrôle de la sudation ainsi que dans celui de la lipolyse (effet inhibiteur) ou encore dans la chute des cheveux.

Enfin, le NO est connu pour avoir une influence sur la fonction barrière de la peau et donc sur l'hydratation de celle-ci (effet inhibiteur).

On comprend donc l'intérêt qui existe à disposer d'inhibiteurs des NO-synthases. A cet égard de nombreux inhibiteurs ont déjà été proposés dans l'art antérieur. On peut citer plus particulièrement la N^G-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine (NAME), la N^G-nitro-L-arginine (NNA), la N^G-amino-L-arginine (NAA), la N^G.N^G-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA), le chlorure de diphénylèneiodonium, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebesen.

Sans mettre en doute l'efficacité de ces produits, on note qu'il s'agit de composés chimiques qui peuvent induire des désagréments chez l'utilisateur voire des effets secondaires néfastes, qui de manière générale préfère utiliser des produits naturels.

Le but de la présente invention est de fournir un nouvel inhibiteur de NO-synthase qui plus est un inhibiteur naturel de NO-synthase.

De manière surprenante et inattendue, la demanderesse a démontré qu'un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera* présente la propriété d'être un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement de la NO-synthase inductible (NOS 2) ce qui en fait un bon candidat pour des utilisations dans des applications où il s'avère intéressant d'utiliser un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement en cosmétique.

Les extraits de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* sont connus dans l'art antérieur comme favorisant la vasodilatation ou encore comme pouvant être utilisés dans de compositions destinées aux soins de la peau et/ou des cheveux.

Mais à la connaissance de la demanderesse il n'a jamais été décrit qu'un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera* présente la propriété d'être un inhibiteur de NO-synthase, particulièrement de la NO-synthase inductible (NOS 2).

L'invention a donc pour objet premier l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber la NO-synthase, particulièrement de la NO-synthase inductible (NOS 2).

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux.

L'invention a pour second objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à une application dans tous les domaines dans lesquels une inhibition des NO-synthases, particulièrement de la NO-synthase inductible (NOS 2), s'avère nécessaire, particulièrement dans le domaine cutané et/ou capillaire.

Ainsi, l'extrait de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* ou la composition le contenant peuvent être utilisés pour ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, et/ou la vasodilatation, et/ou la mélanogenèse, et/ou la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Ainsi, l'invention a pour troisième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire, particulièrement à réguler la croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs comme par exemple le psoriasis.

L'invention a pour quatrième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber la dégradation et/ou la destruction des cellules et à inhiber les processus apoptotiques, particulièrement des cellules de la peau, très particulièrement des kératinocytes et/ou à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque des cellules, particulièrement des cellules de la peau.

L'invention a pour cinquième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber voire

supprimer les processus immunologiques et/ou inflammatoires liés à la synthèse de NO, comme par exemple les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire, particulièrement au niveau de la peau.

Particulièrement, l'extrait ou la composition sont destinés à diminuer voir inhiber l'inflammation cutanée, très particulièrement les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, et donc à traiter les peaux dites sensibles.

L'invention a pour sixième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à traiter la rosacée et/ou les érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets et/ou les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau comme celles causées par les drogues les toxines et/ou les infections virales ou bactériennes.

L'invention a pour septième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violets de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélanose.

L'invention a pour huitième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à contrôler la sudation et/ou à stimuler la lipolyse et/ou à inhiber la chute des cheveux et/ou à renforcer la fonction barrière de la peau et/ou à stimuler l'hydratation de la peau.

Selon l'invention, la composition comprenant l'extrait peut être une composition cosmétique ou dermatologique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une composition cosmétique.

Préférentiellement selon l'invention, l'extrait ou la composition le comprenant est appliqué sur la peau de manière topique.

Le végétal de l'espèce *Vitis vinifera* est l'une des 28 espèces végétales appartenant au genre *Vitis* qui lui même appartient à la famille des Ampélidées.

Bien entendu, l'extrait peut être préparé à partir d'au moins l'une quelconque des nombreuses variétés associées à chacune des espèces végétales appartenant au genre *Vitis*. On comprend donc que dans le texte le terme *Vitis vinifera* doit s'entendre comme désignant l'une quelconque des nombreuses variétés végétales associées à chacune des espèces végétales appartenant au genre *Vitis* et particulièrement comme désignant l'espèce *Vitis vinifera*.

L'extrait de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* peut être tout extrait préparé à partir de tout matériel végétal issu d'au moins un végétal du genre *Vitis*.

Ainsi, de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* utilisé selon l'invention peut être obtenu à partir de matériel végétal issu de plante entière ou de parties de plante comme les feuilles, les tiges, les fleurs, les pétales, les graines, les racines ou encore des cellules dédifférenciées.

Par cellules végétales dédifférenciées, on entend toute cellule végétale ne présentant aucun des caractères d'une spécialisation particulière et capable de vivre par elle-même et non en dépendance avec d'autres cellules.

Préférentiellement selon l'invention on utilise un extrait préparé à partir de feuilles vertes.

L'extrait d'au moins un végétal du genre *Vitis* peut être tout extrait préparé à partir de tout matériel végétal issu d'au moins un végétal du genre *Vitis* cultivé *in vivo* ou issu de culture *in vitro*.

Par culture *in vivo* on entend toute culture de type classique c'est à dire en sol à l'air libre ou en serre, ou encore hors sol.

Par culture *in vitro*, on entend l'ensemble des techniques connues de l'homme du métier qui permet de manière artificielle l'obtention d'un végétal ou d'une partie d'un végétal. La pression de sélection imposée par les conditions physico-chimiques lors de la croissance des cellules végétales *in vitro* permet d'obtenir un matériel végétal standardisé et disponible tout au long de l'année

contrairement aux plantes cultivées *in vivo*.

Préférentiellement selon l'invention on utilise un végétal issu de culture *in vivo*.

Toute méthode d'extraction connue de l'homme du métier peut être utilisée pour préparer l'extrait contenu dans la composition selon l'invention.

On peut en particulier citer les extraits aqueux, alcooliques ou utilisant un solvant organique.

Par solvant aqueux on entend tout solvant constitué totalement ou pour part d'eau. On peut citer ainsi l'eau elle-même, les solvants hydroalcooliques en toute proportion ou encore les solvants constitués d'eau et d'un composé comme le propylène glycol en toute proportion.

Parmi les solvants alcooliques on peut citer notamment l'éthanol.

On peut également utiliser un extrait préparé par la méthode décrite dans la demande de brevet français n° 95-02379 déposée par la demanderesse.

Ainsi, dans une première étape on broie le matériel végétal dans une solution aqueuse à froid, dans une deuxième étape les particules en suspension sont éliminées de la solution aqueuse issue de la première étape, et dans une troisième étape on stérilise la solution aqueuse issue de la deuxième étape. Cette solution aqueuse correspond à l'extrait.

D'autre part, la première étape peut avantageusement être remplacée par une opération de congélation simple des tissus végétaux (par exemple à -20°C), suivie d'une extraction aqueuse reprenant les deuxième et troisième étapes ci-dessus décrites.

Quel que soit le mode de préparation utilisé selon l'invention des étapes subséquentes visant à favoriser la conservation et/ou la stabilisation peuvent être ajoutées sans pour cela modifier la nature même de l'extrait. Ainsi, par exemple l'extrait obtenu peut être lyophilisé par toutes méthodes classiques de lyophilisation. On obtient ainsi une poudre qui peut être utilisée directement ou bien mélanger dans un solvant approprié avant utilisation.

On peut également citer des extraits commerciaux comme celui commercialisé par la société Euromed sous la dénomination Leucocyanidines de raisins extra, ou encore celui commercialisé par la société Indena sous la dénomination

Leucoselect®, ou enfin celui commercialisé par la société Hansen sous la dénomination extrait de marc de raisin.

Préférentiellement selon l'invention, on utilise un extrait commercialisé par la société Euromed sous la dénomination Leucocyanidines de raisins extra.

Selon l'invention, la quantité d'extrait de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* utilisée dans la composition est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, l'extrait peut être utilisé en une quantité représentant de $10^{-4}\%$ à 20% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de $5.10^{-3}\%$ à 10% du poids total de la composition.

Bien entendu, selon l'invention l'extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera* peut être associé à d'autres inhibiteurs de NO-synthases comme par exemple le lipochroman-6, ou d'autres extraits végétaux comme par exemple un extrait de *Ginkgo biloba*, un extrait d'*Olea europaea* ou encore un extrait de thé vert ou de cacao.

L'invention a pour neuvième objet un procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on utilise par application sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera* dans un milieu physiologiquement acceptable.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention vise à améliorer l'aspect de l'individu atteint par les désordres dus à la synthèse du NO.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Ainsi par exemple il est possible d'effectuer des applications de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, des applications d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampooings, ou encore des applications de dentifrice sur les gencives.

Quelque soit la forme de la composition selon l'invention dans laquelle l'extrait est utilisé, celle-ci peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain,

des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosasée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

La composition peut aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice. Dans ce cas, la composition peut contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut

représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux

et les hydroxyacides.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

Selon l'invention la composition peut associer au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera* à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoides ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;

- les extraits végétaux ou d'origine microbienne,
- les peptides et leur dérivés comme par exemple le tripeptide Lys-Pro-Val.

Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

Exemple 1 : Activité biologique d'extraits commerciaux de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* :

L'essai est réalisé avec trois extraits commerciaux à savoir :

- 1 : Extrait commercialisé par la société Euromed sous la dénomination Leucocyanidines de raisins extra,
- 2 : Extrait commercialisé par la société Indena sous la dénomination Leucoselect®,
- 3 : Extrait commercialisé par la société Hansen sous la dénomination extrait de marc de raisin.

L'activité des extraits sur la NO-synthase inductible a été évalué dans le test décrit par Heck et col. (J.B.C., Vol. 267, N°30, 21277-21280, 25 octobre 1992). Ce test a pour objectif de montrer la diminution de la concentration en nitrate et nitrite, in fine, après stimulation de la NO-synthase 2.

- A : contrôle positif (induction de l'enzyme) : mélanges d'interféron- γ (1000U/ml) et d'Interleukine 1- β (100 U/ml) ;
- B : contrôle négatif (inhibition maximale) : N^G-monométhyl-L-arginine (forme L) à 200 μ M ;
- C : contrôle de spécificité de l'inhibition : N^G-monométhyl-L-arginine (forme D) à 200 μ M.

Pour déterminer l'activité du produit à tester on mesure la quantité de produits de réaction stables du NO (nitrites et nitrates) à l'aide du kit "nitric colorimetric assay" vendu par la société Boehringer sous la référence 1756.28.

Chaque extrait a été testé aux concentrations de 0,001%, 0,005% et 0,01% (poids/volume).

Produit testé	% inhibition
A	0

B		100
C		0
1	0,001%	20
	0,005%	50
	0,01%	68
2	0,001%	20
	0,005%	30
	0,01%	53
3	0,001%	15
	0,005%	30
	0,01%	49

Les extraits présentent un effet inhibiteur de la NO-synthase inducible.

Exemple 2 :

Exemples de formulations illustrant l'invention. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

Composition 1 : Lotion

Extrait 1	2,00	%
Antioxydant	0,05	%
Isopropanol	40,00	%
Conservateur	0,30	%
Eau	qsp 100	%

Composition 2 : Gel pour le soin

Extrait 2	3,00	%
Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
Antioxydant	0,05	%
Isopropanol	40,00	%
Conservateur	0,30	%
Eau	qsp 100	%

Composition 3 : Crème de soin (émulsion huile dans eau)

Extrait 3	5,00	%
Stéarate de glycérol	2,00	%
Polysorbate 60**	1,00	%
Acide stéarique	1,40	%

Triéthanolamine	0,70	%
Carbomer	0,40	%
Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
Perhydrosqualène	12,00	%
Antioxydant	0,05	%
Parfum	0,50	%
Conservateur	0,30	%
Eau	qsp 100	%

Composition 4 : Shampoing

Extrait 3	0,50	%
Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
Parfum	0,50	%
Conservateur	0,30	%
Eau	qsp 100	%

Composition 5 : Crème de soin (émulsion huile/eau)

Extrait 1	5,00	%
Stéarate de glycérol	2,00	%
Polysorbate 60**	1,00	%
Acide stéarique	1,40	%
Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50	%
Triéthanolamine	0,70	%
Carbomer	0,40	%
Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
Perhydrosqualène	12,00	%
Antioxydant	0,05	%
Parfum	0,50	%
Conservateur	0,30	%
Eau	qsp 100	%

Composition 6 : Gel anti-douleur

Extrait 2	5,00	%
Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
Antioxydant	0,05	%
Chlorhydrate de lidocaïne	2,00	%
Isopropanol	40,00	%
Conservateur	0,30	%

Eau	qsp 100	%
-----	---------	---

Composition 7 : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile-dans-eau)

Extrait 1	5,00	%
Stéarate de glycérol	2,00	%
Polysorbate 60**	1,00	%
Acide stéarique	1,40	%
Acide glycyrrhétinique	2,00	%
Triéthanolamine	0,70	%
Carbomer	0,40	%
Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
Huile de tournesol	10,00	%
Antioxydant	0,05	%
Parfum	0,50	%
Conservateur	0,30	%
Eau	qsp 100	%

Composition 8 : Gel pour le traitement de l'acné

Extrait 3	5,00	%
Acide tout trans rétinolique	0,05	%
Hydroxypropylcellulose*	1,00	%
Antioxydant	0,05	%
Isopropanol	40,00	%
Conservateur	0,30	%
Eau	qsp 100	%

Composition 9 : Lotion pour éliminer les cicatrices dues à l'acné

Extrait 2	3,00	%
Acide glycolique	50,00	%
Hydroxypropylcellulose*	0,05	%
Conservateur	0,30	%
NaOH	qsp pH = 2,8	
Ethanol	qsp 100	%

* : Klucel H® vendu par la société Hercules

** : Tween 60® vendu par la société ICI

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera*, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber la NO-synthase.
2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la différenciation et/ou la prolifération cellulaire.
3. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à ralentir voire inhiber la croissance de l'épiderme et/ou à traiter les désordres hyperprolifératifs.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber la dégradation et/ou la destruction des cellules.
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber les processus apoptotiques cellulaires.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à traiter le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque.
7. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber voire supprimer les processus immunologiques et/ou inflammatoires.
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à traiter les réactions d'hypersensibilité de contact et/ou les manifestations allergiques et/ou la réponse immunitaire.
9. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à diminuer voir inhiber l'inflammation cutanée.
10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à traiter les processus inflammatoires neurogéniques

cutanés.

11. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à traiter les peaux dites sensibles

12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à traiter les érythèmes, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets.

13. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à traiter les éruptions érythémateuses localisées ou diffuses de la peau.

14. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à traiter la rosacée.

15. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber la mélanogenèse induite par les rayonnements ultraviolets de type A et/ou B et/ou à traiter les désordres de type hypermélanose.

16. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à contrôler la sudation.

17. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à stimuler la lipolyse.

18. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber la chute des cheveux.

19. *Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition ou la composition sont destinés à renforcer la fonction barrière de la peau.*

20. *Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à stimuler l'hydratation de la peau.*

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,

caractérisée par le fait que l'extrait est en une quantité représentant de $10^{-4}\%$ à 20% du poids total de la composition.

22. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'extrait est en une quantité représentant de $5.10^{-3}\%$ à 10% du poids total de la composition.

23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'extrait est obtenu à partir de matériel végétal issu de plante entière ou de feuilles, de tiges, de fleurs, de pétales, de graines, de racines ou encore de cellules différenciées.

24. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'extrait est obtenu à partir de feuilles.

25. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'extrait est obtenu à partir de matériel végétal issu d'au moins un végétal cultivé *in vivo*.

26. Procédé de traitement cosmétique en vue de traiter les désordres liés à la synthèse du NO, caractérisé par le fait que l'on utilise par application sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins un extrait d'au moins un végétal de l'espèce *Vitis vinifera* dans un milieu physiologiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 11 565 A (BEIERSDORF AG) 27 August 1998 (1998-08-27) ---	
A	FR 2 740 339 A (OREAL) 30 April 1997 (1997-04-30) ---	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30 June 1999 (1999-06-30) & JP 11 071294 A (PIAS ARISE KK), 16 March 1999 (1999-03-16) abstract ---	
A	FR 2 775 686 A (COMMENIL PASCAL) 10 September 1999 (1999-09-10) ---	
A	FR 2 555 443 A (SPINOGLIO MARIO) 31 May 1985 (1985-05-31) ---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2001

Date of mailing of the international search report

06/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stienon, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01316

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 384 796 A (EXPANSION RECH PHYTOCHIMIE) 29 August 1990 (1990-08-29) ---	
A	WO 00 00162 A (AVON PROD INC) 6 January 2000 (2000-01-06) ---	
A	WO 99 55352 A (PTCHELINTSEV DMITRI ;AVON PROD INC (US); TEAL JANICE (US); MARTIN) 4 November 1999 (1999-11-04) ---	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 4, 25 July 1983 (1983-07-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 27802, NIGAM S.S. ET ALL.: "Gas-chromatography analysis of the essential oil of Vitis vinifera" page 324; XP002157611 abstract & INDIAN PERFUM., vol. 26, no. 2-4, 1982, pages 142-144, -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01316

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19711565 A	27-08-1998	WO 9836730 A EP 0969790 A	27-08-1998 12-01-2000
FR 2740339 A	30-04-1997	CA 2222303 A EP 0859591 A WO 9715280 A JP 10511404 T JP 3110050 B NO 976142 A	01-05-1997 26-08-1998 01-05-1997 04-11-1998 20-11-2000 03-06-1998
JP 11071294 A	16-03-1999	NONE	
FR 2775686 A	10-09-1999	NONE	
FR 2555443 A	31-05-1985	NONE	
EP 0384796 A	29-08-1990	FR 2643073 A	17-08-1990
WO 0000162 A	06-01-2000	NONE	
WO 9955352 A	04-11-1999	AU 3573399 A EP 1073446 A US 6183760 B US 2001008633 A	16-11-1999 07-02-2001 06-02-2001 19-07-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01316

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 197 11 565 A (BEIERSDORF AG) 27 août 1998 (1998-08-27) ----	
A	FR 2 740 339 A (OREAL) 30 avril 1997 (1997-04-30) ----	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30 juin 1999 (1999-06-30) & JP 11 071294 A (PIAS ARISE KK), 16 mars 1999 (1999-03-16) abrégé ----	
A	FR 2 775 686 A (COMMENIL PASCAL) 10 septembre 1999 (1999-09-10) ----	
A	FR 2 555 443 A (SPINOGLIO MARIO) 31 mai 1985 (1985-05-31) ----	
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 août 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/09/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Stienon, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01316

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 384 796 A (EXPANSION RECH PHYTOCHIMIE) 29 août 1990 (1990-08-29) ---	
A	WO 00 00162 A (AVON PROD INC) 6 janvier 2000 (2000-01-06) ---	
A	WO 99 55352 A (PTCHELINTSEV DMITRI ;AVON PROD INC (US); TEAL JANICE (US); MARTIN) 4 novembre 1999 (1999-11-04) ---	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 4, 25 juillet 1983 (1983-07-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 27802, NIGAM S.S. ET ALL.: "Gas-chromatography analysis of the essential oil of Vitis vinifera" page 324; XP002157611 abrégé & INDIAN PERFUM., vol. 26, no. 2-4, 1982, pages 142-144, -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01316

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 19711565 A	27-08-1998	WO 9836730 A EP 0969790 A	27-08-1998 12-01-2000
FR 2740339 A	30-04-1997	CA 2222303 A EP 0859591 A WO 9715280 A JP 10511404 T JP 3110050 B NO 976142 A	01-05-1997 26-08-1998 01-05-1997 04-11-1998 20-11-2000 03-06-1998
JP 11071294 A	16-03-1999	AUCUN	
FR 2775686 A	10-09-1999	AUCUN	
FR 2555443 A	31-05-1985	AUCUN	
EP 0384796 A	29-08-1990	FR 2643073 A	17-08-1990
WO 0000162 A	06-01-2000	AUCUN	
WO 9955352 A	04-11-1999	AU 3573399 A EP 1073446 A US 6183760 B US 2001008633 A	16-11-1999 07-02-2001 06-02-2001 19-07-2001